

【発行国】
日本国特許庁（ J P ）
【公報種別】 (19)日本国特許庁（ J P ） (12) 公 開 特 許 公 報 （ A ） (11)特許出願公開番号
特開平6－316536
（43）公開日 平成 6 年(1994)11月15日
公開特許公報（ A ）

(51)Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 47/38	L	7433－4C		
		9455－4C		
【公開番号】	9/62	9455－4C		

特開平 6－3 1 6 5 3 6 審査請求 未請求 請求項の数 4 F D （全 9 頁）

【公開日】	(21)出願番号	特願平3－144183	(71)出願人	591024694 マクニールピーピーシー・インコーポ レーテッド MCNELL－PPC， INCORPOR ATED アメリカ合衆国ニュージャージイ州08850 ミルタウン・バンリユーアベニュー（番地 なし）
	(22)出願日	平成 3 年(1991) 5 月21日	(72)発明者	エドワード・ジェイ・ロシュ アメリカ合衆国ペンシルベニア州19301パ オリ・ホーソーンプレイス1849
	(31)優先権主張番号	5 2 8 0 0 3 （2）優先日 1990年 5 月23日	(74)代理人	弁理士 小田島 平吉
	(33)優先権主張国	米国（ U S ）		
【発明の名称】				

薬剤のための味マスキング及び持効性皮膜

(54)【発明の名称】 薬剤のための味マスキング及び持効性皮膜
【国際特許分類第5版】
(57)【要約】
【構成】 薬剤の被覆顆粒から含むことができる薬剤錠
A61K 47/38剤を製造する。該顆粒の皮膜は酢酸セルロース、及び／
又は酢酸セルロースブチレート及びヒドロキシプロピル
9/36セルロースの配合物から成る。そのような錠剤の製造法
及び錠剤中のそのような被覆顆粒を用いて薬剤に持効性
9/62を与える方法。 i-4C
【効果】 被覆により味がマスキングされ薬剤を含むこ
【審査請求】とができるようになり、又持効性を持たせることができ
る。
【請求項の数】 4
【出願形態】 F D
【全頁数】 9

【出願番号】
特願平 3－1 4 4 1 8 3

【特許請求の範囲】

【請求項1】 圧縮被覆顆粒から成る、噛むことができる医薬錠剤において、該被覆顆粒がそれぞれ：(a) 酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレートならびにこれらの組み合わせ；及び(b) ヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で被覆した薬から成ることを特徴とする医薬錠剤。

【請求項2】 噛むことができる医薬錠剤の製造法において：薬剤顆粒を、酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、又はこれらの組み合わせ、及びヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で被覆し；被覆薬剤を賦形剤の存在下で圧縮することにより噛むことのできる錠剤とする段階から成ることを特徴とする方法。

【請求項3】 薬剤の味マスキングの方法において、味マスキング有効量の酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、又はそれらの組み合わせ、及びヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で薬剤配合物を被覆することから成ることを特徴とする方法。

【請求項4】 薬剤に持効性を与える方法において、持効性有効量の酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、又はそれらの組み合わせ、及びヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で薬剤を被覆することから成ることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】**【0001】**

【発明の分野】本発明は活性成分の味をマスキングする手段、及び／又は活性成分の持効性を与える手段を含む錠剤に関する。特に活性成分の味をマスキングする手段、及び／又は持効性を与える手段はヒドロキシプロピルセルロースと酢酸セルロース、及び／又は酢酸セルロースブチレートの配合物から成る皮膜である。

【0002】

【発明の背景】経口的に投薬する薬剤は溶液、乳液、又は懸濁液などの多くの形態、あるいはカプセル、又は錠剤（ここで使用する“錠剤”はカプレットを含みすべての成型され圧縮された固体投薬形態を意味する）などの固体の形態で患者に与えられる。錠剤又はカプセルで投薬される薬剤は通常全体を嚥下するためのものである。従って薬剤が口中にある短時間の間に味が現れるのを防ぐ手段を用意する以外に、薬剤の調製において活性成分の不快な味を考慮する必要がない場合が多い。そのような手段は、適度に薄く迅速に溶解する錠剤上への皮膜の準備、ゼラチンカプセル形態（カプセルのゼラチン外殻が、カプセルが嚥下されるまで内部の活性成分を保持する）の使用、又は口中にあると思われる短時間の間崩壊し始めないように錠剤を単に堅く圧縮することなどを含む。

【0003】子供、老人及び他の多くの人間は、錠剤及びカプセルでさえ全体を嚥下するのが困難である。従って投薬量を非常に小さい錠剤又はカプセルにすることが

できない場合、全体を嚥下するように設計された錠剤又はカプセルの他に、薬剤を液体の形態、又は噛むことができる固体の形態にすることが望ましい。通常液体薬剤の容器より錠剤の入れ物の方が1日中持ち歩くのに便利なので、薬剤を液体として調製することができる場合でさえ噛むことができる固体の形態にすることが望ましい。

【0004】噛むことができる錠剤の形態に共通の問題は、噛む間に現れる活性成分の不快な味であることが多い。ある場合には、錠剤に風味料成分を加えることにより錠剤中の活性成分の味を圧倒し、噛んだ時活性成分の味を単に制してしまうことができる。例えば投薬量が少なく、薬剤の味のマスキングに必要な風味料の量が錠剤が大きくなりすぎる程多くない場合の子供のアスピリンにおいて、この方法が行われてきた。アセトアミノフェン（アセチルパラアミノフェノール、又は“APAP”）の子供用の大きさの錠剤が商業的に入手でき、この場合APAPがエチルセルロースで被覆された顆粒の状態で存在する。錠剤の圧縮の際にエチルセルロース被覆が破損し、噛むことによりさらに被覆が破損しなければ、錠剤が口中にある間APAPの大部分は遮蔽されたままである（従って味がしない）。皮膜を通して浸透することにより（エチルセルロースは水性液体に不溶であるが水は皮膜を浸透する）、及び皮膜がこわれた顆粒からAPAPが生体に有効となる。

【0005】1987年11月16日出願され現在放棄された出願番号121,692の1部継続出願として1988年6月30日出願された、Thomas N. Julian及びGalen W. Radebaughによる同時係属出願U. S. 特許出願番号214,265は、活性化合物の顆粒が酢酸セルロース又は酢酸セルロースブチレート及びポリビニルピロリドン（PVP）の配合物で被覆された、噛むことができる医薬錠剤を開示している。

【0006】本発明は活性薬剤の顆粒の被覆に使用することができ、エチルセルロース又は他の既知の組み合わせの場合より良い味のマスキングと生体内有効性の調和が得られる皮膜の発見を目的としている。さらに本発明の皮膜は薬剤のための持効性皮膜を与えることができる。

【0007】

【発明の要約】ここに具体化し十分に記載するとおり、本発明は酢酸セルロース（CA）、及び／又は酢酸セルロースブチレート（CAB）、及びヒドロキシプロピルセルロース（HPC）の配合物から成る薬剤皮膜を提示する。皮膜は活性成分の許容できる生体内有効性を保ちながら優れた味マスキングを与える。さらに皮膜は薬剤に持効性を与えることができる。

【0008】発明の好ましい具体化において、被覆薬剤はCA及び／又はCAB及びHPCの配合物で被覆した

薬剤粒子を圧縮した各粒子から成る噛むことのできる錠剤に含まれる。

【0009】さらに好ましい具体化において、イブプロフェン粒子をCA及び／又はCABならびにHPCの配合物で被覆し、その後風味料、及びこのような噛むことのできる錠剤の製造に通常使用される他の成分と共に圧縮して錠剤とする。

【0010】本発明は又、噛むことのできる錠剤の製造法及び使用法、ならびに被覆薬剤粒子を用いて活性成分を持効性とする方法を提示する。

〔発明の詳細な説明〕

【0011】ここで特に、鎮痛及び解熱のために小売調剤及び処方薬の両方で使用される薬剤であるイブプロフェンの噛むことのできる錠剤の調製という最も好ましい具体化を用いて本発明につき記載する。本発明の他の好ましい配合物の具体化、過程及び方法についてもここで詳細に述べる。

【0012】本発明の方法の好ましい具体化において、顆粒がポリマー配合物で被覆されるように、好ましくは顆粒状のイブプロフェンをHPC及びCA、及び／又はCABの配合物で被覆する。被覆顆粒は、風味料、伸展剤、賦形剤などの他の成分と共に圧縮して錠剤とする。

(ここで使用する“顆粒”という言葉は薬剤の各粒子、あるいは各粒子の凝集物を言う。)錠剤の圧縮後、及び口中でふつうに噛んだ後も十分高い割合の皮膜がイブプロフェン顆粒上に有効にそのまま残るので、通常は苦いイブプロフェンの味を有効にマスキングすることができる。“有効にそのまま”という言葉は、皮膜を通して現れる薬剤の味又は風味のマスキングに十分な完全さで皮膜が残っていることを意味する。この味マスキングは、薬剤の不快感風味をマスクするというよりむしろ圧倒するために過大な錠剤が必要となる程錠剤中の他の風味料の量が大きくならないよう制限するための手段となる。

【0013】被覆顆粒を嚥下すると活性薬剤は皮膜を浸透することにより生体内で有効となる。浸透は損傷のない皮膜を通して、ならびに皮膜の水溶性HPC成分の溶解により多孔性になった皮膜を通して起こる；CA及びCAB成分は水に不溶性である。又、1部は噛むことにより、1部は錠剤加工(圧縮)により、及び1部は溶解による皮膜のHPC成分の除去により皮膜が崩壊することによっても浸透が起こる。

【0014】顆粒中の薬剤に対する皮膜の割合、又は皮膜中のHPCに対するCA及び／又はCABの割合、又はそれらの組み合わせに依存して、皮膜は薬剤が比較的迅速に放出されるように、あるいは持効性を持つように設計することができる。一般に皮膜に使用するHPCの割合が高い程薬剤が迅速に放出される。

【0015】酢酸セルロース及び酢酸セルロースブチレートは水に全く不溶性であるが有機溶媒に可溶性である。これらは口中で溶解せず十分強靱で、加工の間及び

口中で普通に噛む間有効にそのまま残るので、優れた味マスキング性を与えることができる。しかし単独で使用するするとCA及び／又はCABの皮膜は噛むことのできる錠剤を嚥下した後、活性成分に適した生体内有効性を与えることができない。必要な生体内有効性を与えるためにHPCを加える。HPCは水及び有機溶媒の両方に可溶性のポリマーである。HPCの水溶性が上記の機構によりGI管における活性薬剤の生体内有効性を与える。CA及びCABは水における溶解度がゼロではないとしても非常に低く有機溶媒溶液から適用するのが最も便利なので、HPCの有機溶媒への溶解性が被覆顆粒製造の際のCA又はCABとの混合を容易にする。HPC及びCA及び／又はCABは有機溶媒、好ましくはアセトン／メタノール混合物中で透明な相溶性溶液を形成し、これは薬剤被覆に適している。CA及び／又はCABならびにHPCの配合物は、嚥下後のGI管中における活性薬剤の迅速な生体内有効性あるいは持効性生体内有効性と共に、口中で噛む間の優れた味マスキングに必要な調和を与える。

【0016】本発明のHPC及びCA及び／又はCAB配合物は、前に議論したJulian及びRadabaughのPVP配合物より多様性があることが見いだされた。PVPと比較してHPCポリマーの優れた柔軟性のため、PVPに関してJulian及びRadabaughが述べたパーセンテージ(3-30%)より高いパーセンテージのHPCを使用することができる(50%まで)。水溶性成分であるHPCの量がより多いと皮膜の崩壊の速度及び量が増加し、皮膜の多孔性を増す。そのような水溶性成分であるHPCの多量存在は被覆薬剤の生体内有効性を増し、有利である。

【0017】使用する皮膜は皮膜の約50-約95重量%のCA及び／又はCAB、ならびに約3-約50%のHPCを含む配合物であることが好ましい。薬剤の持効性が望ましい場合は、示した範囲内で低い割合の水溶性HPCを使用することができる。薬剤の迅速な放出が望ましい場合は高い割合、すなわち50%までの水溶性HPCを使用する。個々の場合に使用する2種類のポリマーの適した割合の決定には、特に以下に記述するような日常的実験が十分であろう。約50%HPCという上限は実際上の加工を考慮した制限である。HPCの量が多い場合皮膜溶液の粘着性が増し、50%を越える量は被覆過程で粒子の凝集が起こり得る。さらに放出速度は特定の分子量のHPCの使用により制御することができ、高分子量のHPCは薬剤の放出を遅くする。

【0018】被覆顆粒は、ポリマーの有機溶媒溶液を用いた流動層被覆操作により薬剤の顆粒を被覆することにより形成することができる。多種類の有機溶媒を被覆ポリマーの有機溶媒溶液の調製に使用することができる。例えば好ましい溶媒はアセトン-メタノールであるが、メチレンクロリド-メタノール(例えば9:1)、アセ

トナー酢酸エチル、トルエン-エタノールなどを含む他の溶媒系も使用することができる。通例、最適な味マスキング及び薬の迅速な放出のために、溶媒溶液中のポリマーの割合は使用する特定の溶媒及び他の類似考察に依存して約5-20、好ましくは8-15重量%である。

【0019】ポリマーを溶媒に溶解し、ポリマー溶液をイブuproフェン又は他の薬剤活性成分あるいは成分顆粒の組み合わせに流動層被覆器を用いて被覆する。薬剤顆粒を流動化するためその層に空気（加熱することができる）を通過させ、2種類のポリマーの溶媒溶液を流動層上に噴霧し、それにより顆粒を被覆する。層を通過する空気は被覆顆粒を乾燥し、乾燥被覆顆粒が得られる。その後被覆顆粒を種々の賦形剤、風味料、及び着色剤と組み合わせ、嚥むことができる錠剤の形成に使用する。

【0020】このようにして適用された乾燥皮膜は、通常被覆イブuproフェン顆粒の乾燥重量全体の約5-20%を成す。各場合に望まれる薬剤に対する皮膜の正確な割合は日常的実験により決定することができる。皮膜の量は適用目的及び生成物に望まれる嵩を考慮して変えることができる。嚥むことにより口中で錠剤を小さくすることができるので嚥むことができる錠剤は嚥下する錠剤より大きくても許容することができる。さらに小児科用の錠剤は一般に投薬量が少なく、嵩も小さい。持効性又はより良い味の調製のためには、より大きな割合で皮膜を使用することができる。

【0021】一錠剤中に2種類かそれ以上の薬剤を使用する場合、皮膜を変えて片方の薬剤を他方より遅く放出することができる。これは、消化管の異なる部分で放出するのがより効果的である薬剤の組み合わせ、又は互いの干渉あるいは他の不適合性を避けるため消化管で別々に放出する方が良い薬剤の組み合わせの投薬に特に有利である。さらに同一の薬剤に異なる皮膜配合物で被覆する、あるいは異なる量を被覆して、薬剤のある部分を持効性とし、他の部分をすぐに放出するようにし、時間に対する投薬プロフィールを最適にすることができる。そのような投薬/時間プロフィールは、特定の薬剤及び必要な医療上の要求に依存して達成される。このようなプロフィールの達成のために使用する被覆材料の正確な割合は日常的実験により決定することができる。

【0022】被覆顆粒の正確な大きさは重要でないことがわかっているが、通常被覆顆粒は約10-200メッシュの篩を通過する大きさである（U. S. Sieve Series）。通常の場合、被覆顆粒は約40-60メッシュの大きさである。イブuproフェンの他に、味マスキングの必要などな固体薬剤も本発明にて使用することができる。例としてはアスピリン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、シュドエフェドリン、実質的に純粋なデクスイブuproフェン（すなわち20%以下の不活性R-対掌体）、デクスイブuproフェンリシン、

シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、シュドエフェドリンヒドロクロリド、クロロフェニラミンマレート、デキストロメトルファンヒドロブロミド、ジフェンヒドラミンヒドロクロリド又はクエン酸塩、デキストロメトルファン、クロロフェニラミン、ロペリミド、シメチコン、これらの塩、ならびにこれらの組み合わせが含まれる。ここに挙げた薬剤の同定は製薬上許容できるこれらの塩にも同様に適用されるものとする。さらに本発明の皮膜は薬剤の持効性を与える簡便な手段となり、又投薬前（保存中）又は投薬後に不適合である薬剤の組み合わせ、あるいはGI管中で種々の時間に又はいろいろな場所で放出するのが望ましい薬剤のために使用できる投薬形態を与える簡便な手段を与える。

【0023】

【実施例】以下の手順及び実施例は本発明の実行に好ましい方法及び材料の例を示す。実施例は説明のみのためであり本発明を制限するものではないことを理解するべきである。

【0024】本発明に従う薬剤の被覆顆粒製造のための好ましい手順の説明は以下である：ポリマーを単に攪拌しながら溶媒に加えることにより有機溶媒中で被覆ポリマーの溶液を調製する。顆粒状の薬剤を流動層被覆器中に入れ、温空気の流れにより流動化する。空気の温度はあまり重大ではないことがわかっており、薬剤顆粒の分解、焼結、又は融解が起こるほど高くてはいけないうことを心がければ広い範囲で変えることができる。イブuproフェン顆粒の被覆の場合約5-75℃の温度が適しているが、その温度範囲は被覆する薬剤に依存して変わるであろう。空気の流れの速度は顆粒を流動化できるように調節する。そのような流れは使用する特定の装置、顆粒の負荷の大きさ、個々の顆粒の大きさ、顆粒の見掛け比重などの因子、及び流動層被覆に関して同業者に周知の他の因子に依存して変わるであろう。

【0025】薬剤を流動化した後、ポリマー溶液を流動層の上端に噴霧する。層を通る空気の流れは皮膜中に残る溶媒の量が100万分の1部の程度に減るまで続ける。薬剤の顆粒上への被覆溶液の噴霧後非常に短時間で；ある場合には数秒で顆粒は実際に指触乾燥状態になる。しかし確実に皮膜の有機溶媒含有量が所望の量に減少するのに必要な合計乾燥時間は空気の温度、バッチの大きさなどに依存してそれより長いであろう。4-6キログラムのイブuproフェンのバッチの場合、1-3時間の合計乾燥時間が使われてきた。個々の場合に適した空気温度、及び流動層被覆器で必要な合計時間の決定は日常的実験で十分であろう。

【0026】以下の実施例は被覆薬剤顆粒の典型的実験室規模の製造のための成分及び割合につき述べる。使用する材料は以下である：

イブuproフェン — 粒径が約60メッシュの顆粒状；
ロペラミド（HC1塩） — 粒径が約40-80メッ

シュの顆粒状；

APAP — 粒径が約170-270ミクロンのアセトアミノフェンUSP顆粒；

ファモチジン — 粒径が約170-270ミクロンの顆粒状；

デクスイブプロフェンリシン — 20%以下、好ましくは10%以下の不活性R-イブプロフェン対掌体が存在するS-イブプロフェンリシン塩の実質的に純粋な顆粒。

【0027】CA — 酢酸セルロースNF粉末、例えばFood and Pharmaceutical Products Division of FMCからのCA 398-10又はCA-320Sを使用することができる。CA 398-10ポリマーはアセチル含有量が約39.8重量%、ヒドロキシル含有量が3.4重量%、置換度が2.7、及びASTM法 D 871に式Aとして記載されている溶液中でASTM法 D 1343により決定した溶液粘度が約38ポアズ又は10秒である。製造者によると、典型的重量平均分子量は177,000であり、典型的数平均分子量は58,500である。CA-320-Sポリマーはアセチル含有量が約32.0重量%であり、ヒドロキシル含有量が約9.0重量%であり、置換度が2.1である。製造者の報告によると、90:10 CH₂Cl₂:メタノール中の4% (w/w) における溶液粘度は50cpsである。製造者によると典型的重量平均分子量は100,500であり、典型的数平均分子量は63,500である。(ポアズ単位の粘度はASTM法 D 871により得られる値と同等のASTM秒に変換する。)；

CAT — セルローストリアセート粉末、CA-435-75SもFMCから入手できる。このCATのアセチル含有量は43.5であり、ASTM D871の表2にて“式D”として示された溶液を用いてASTM D 1343の“ボール滴下法”により決定した溶液粘度は68秒である；

CAB — FMCからの酢酸セルロースブチレート、CAB 171-15S。ポリマーのブチル含有量は17重量%、アセチル含有量は29.5重量%、及びメチレンクロリド:メタノール(90:10)中の4重量%溶液における溶液調製後1日の粘度は24cpsである。粘度は約25℃にて測定した；

HPC — 分子量が約80,000-約370,000のヒドロキシプロピルセルロース。適したHPCには商標KLUCCEL EF, LF, JF, 又はGFとして周知の銘柄でAqualonから入手できるものが含まれる。

【0028】“全皮膜”という言葉は被覆顆粒生成物における薬剤に対する皮膜の割合、“負荷”は薬剤の重

全皮膜 12%w/w

負荷 4000グラム イブプロフェン

量、“ポリマー溶液”は有機溶媒溶液中のポリマーの割合及び、“全バッチ”は薬剤と皮膜の重量を言う。

【0029】下記の実施例I-Xでは、薬剤の被覆顆粒の製造に好ましい上記の方法に従って本発明において使用する被覆薬剤顆粒の典型的実験室規模バッチのための薬剤の種類、被覆ポリマー、被覆ポリマーの有機溶媒及び有機溶媒溶液、及びこれらのすべての材料の割合を示す。

【0030】実施例I

活性-アセトアミノフェン

活性形-顆粒APAP

粒径170-270ミクロン

被覆溶液-アセトン/メタノール 80/20中、固体含有量が8-12%の酢酸セルロース 398-10/Klucel LF。

【0031】注意: Klucel LFの重量平均分子量は95,000である。Klucel EF(分子量80,000)も使用することができる。

【0032】配合比 味マスキング用 70/30-90/10(CA/HPC)

持効性用 85/15-97/3

被覆量 味マスキング用 10-15%

持効性用 16-28%

実施例II

活性-アセトアミノフェン

活性形-平滑で大体球形の回転顆粒化APAP。大きさは170-270ミクロン。

【0033】他は上記のIと同様である。

【0034】実施例III

活性-ファモチジン

活性形-ラクトースなどのキャリアーと共に回転顆粒化し、平滑かつ大体球形としてある。回転顆粒化粒子中にボビドンなどの結合剤を1-10%の量で含むことができる。顆粒の大きさはIと同一である。

【0035】他は上記のIと同様である。

【0036】実施例IV

活性-デクスイブプロフェンリシン(又はナトリウムイブプロフェンなどのイブプロフェンの他の塩)

活性形-回転顆粒化粒子はボビドンなどの結合剤を1-10%の量で含むことができる。顆粒の大きさは170-270ミクロンである。

【0037】被覆量: 味マスキング用 10-18%

実施例V

活性-ナプロキセンナトリウム

活性形-実施例IVと同様に回転顆粒化。

【0038】他は上記のIVと同様である。

【0039】実施例VI

全ポリマー	545.45グラム		
ポリマー1	65%w/w	CA	354.54グラム
ポリマー2	10%w/w	CAB	54.55グラム
ポリマー3	25%w/w	HPC	136.36グラム
ポリマー溶液	10%w/w		5454.55グラム
溶媒1	80%w/w	アセトン	3927.27グラム
溶媒2	20%w/w	メタノール	981.82グラム
全バッチ			4545.45グラム

実施例VII

全皮膜	12%w/w		
負荷	4000グラム	イブプロフェン	
	480グラム	シュードエフェドリン	
全ポリマー	545.45グラム		
ポリマー1	60%w/w	CA	327.27グラム
ポリマー2	40%w/w	HPC	218.18グラム
ポリマー溶液	8%w/w		6818.18グラム
溶媒1	80%w/w	アセトン	5018.18グラム
溶媒2	20%w/w	メタノール	1254.55グラム
全バッチ			5025.45グラム

実施例VIII

全皮膜	12%w/w		
負荷	4000グラム	APAP	
	480グラム	シュードエフェドリン	
	32グラム	クロロフェニラミン	
	240グラム	デキストロメトルファン	
全ポリマー	545.45グラム		
ポリマー1	70%w/w	CA	381.82グラム
ポリマー2	30%w/w	HPC	163.63グラム
ポリマー溶液	10%w/w		5454.55グラム
溶媒1	80%w/w	アセトン	3927.27グラム
溶媒2	20%w/w	メタノール	981.82グラム
全バッチ			5297.45グラム

実施例IX

全皮膜	12%w/w		
負荷	4000グラム	アスピリン	
全ポリマー	545.45グラム		
ポリマー1	85%w/w	CA	463.64グラム
ポリマー2	15%w/w	HPC	81.82グラム
ポリマー溶液	8%w/w		6818.18グラム
溶媒1	90%w/w	アセトン	5645.45グラム
溶媒2	10%w/w	酢酸エチル	627.27グラム
全バッチ			4545.45グラム

実施例X

全皮膜	12%w/w		
負荷	4000グラム	ロペラミド HC1	
全ポリマー	545.45グラム		
ポリマー1	80%w/w	CA	436.36グラム
ポリマー2	20%w/w	HPC	109.09グラム
ポリマー溶液	8%w/w		6818.18グラム
溶媒1	80%w/w	アセトン	5018.18グラム

溶媒2	20%w/w	メタノール	1254.55グラム
全バッチ			4545.45グラム

実施例X I

全皮膜	12%w/w		
負荷	4000グラム	APAP	
全ポリマー			545.45グラム
ポリマー1	85%w/w	CA	463.64グラム
ポリマー2	15%w/w	HPC	81.82グラム
ポリマー溶液	8%w/w		6818.18グラム
溶媒1	80%w/w	CH ₂ Cl ₂	5018.18グラム
溶媒2	20%w/w	メタノール	1254.55グラム
全バッチ			4545.45グラム

実施例X I I

実施例I-XIのいずれかの方法及び皮膜に従い、所望の投薬量の薬剤、シメチジン、ラニチジン、及びニザチジン、ならびに2種類かそれ以上のシュードエフェドリン HCl、クロロフェニラミン HCl又はクエン酸塩、アセトアミノフェン、イブプロフェン、及びナプロキセンの組み合わせを被覆することにより種々の他の薬剤の組み合わせを製造することができる。

【0040】本発明で使用する被覆顆粒の形成に好ましいひとつの方法として流動層被覆の利用を詳細に記載したが、被覆顆粒形成の他の技術も使用することができる。そのような他の方法には、共集積及び溶媒蒸発などの種々の微包封法が含まれる。以下の実施例X I-XI

Vでは噛むことができる錠剤の製造を記述する。

【0041】実施例X I I I

以下に示す成分を篩にかけ、ドライブレンドし、標準の方法で圧縮し、それぞれ1100ミリグラムの丸い（円盤状）噛むことができる錠剤とする。錠剤の直径は9/16インチ、厚さは0.573センチメートル、体積は0.919立法センチメートルである。各錠剤はCA：HPCの割合が85：1%w/wの皮膜を15重量%含む実施例1の方法により製造した被覆顆粒から、1錠剤当たり200ミリグラムの活性イブプロフェンを含んだ。以下の表は10,000錠剤の形成に十分な成分、mg/錠剤、パーセント、及びグラム/バッチを示す。

【0042】

成分	mg/錠剤	パーセント	グラム/バッチ
マンニトール	611.79	64.75	6117.94
AVICEL PH101	71.76	7.59	717.65
アスパルターメ	11.84	1.25	118.41
クエン酸（無水物）	5.74	0.61	57.41
風味料	4.31	0.46	43.06
PROSWEET	2.87	0.30	28.71
ステアリン酸Mg	9.33	0.98	93.29
被覆イブプロフェン	227.27	24.05	2272.70

以下の表は実施例X I I Iで使用する成分の典型的比率

の範囲を示す：

表

成分	比率の範囲、%
マンニトール	30-70
AVICEL PH101	5-12
アスパルターメ	0.5-3
クエン酸（無水物）	0.1-2
風味料	0.2-2
PROSWEET	0.1-2
ステアリン酸Mg	0.4-2
被覆イブプロフェン	10-50

いくつかの成分の機能及びそれらの典型的置換は以下である：マンニトールは甘味料である。これはデキストロース、フルクトース、ソルビトール、圧縮糖、又はラクトースで置換することができる；アビセル PH101は微結晶セルロースである。これは錠剤化の助剤として

硬度を与えるために使用する。これはリン酸三カルシウムで置換することができる。；アスパルターメは人工甘味料である。これはサッカリンなどの他のものと置換することができる；クエン酸は味の強化のため酸性化剤として使用する。これはリンゴ酸などの他の酸性化剤と置

換することができる；風味料はバニラ、ペパーミント、オレンジ、チェリー、又はスペアミントなどのどのような風味料も可能である；プロスイートは別の甘味料である。これはサッカリン、アスパルターメ、天然糖などの他の材料で置換することができる；及びステアリン酸マグネシウムは潤滑剤である（錠剤圧縮法の際に使用するダイの壁及びパンチを潤滑するため）。

【0043】本発明の範囲は本文の記載、実施例及び指示に制限されるものではなく、本発明の精神から逸脱することなく修正を行うことができる。例えば別の活性成分、種々の風味料、防腐剤、及び他の製薬賦形剤を含む他の成分を錠剤に加えることができる。本発明は又、ビタミン、無機質又は他の栄養剤に持効性及び／又は噛むことができる形態を与えるためにも使用することができる。

【0044】本発明の配合物及び方法の医学及び薬学的使用への応用は、現在及び将来的にも周知のいずれの臨床学的、医学的及び薬学的方法ならびに技術によっても行うことができる。従って本発明は添付特許請求の範囲及びその同等事項の範囲内にある限り本発明の修正及び変化を含むものである。

【0045】本発明の主たる特徴及び態様は以下の通りである。

【0046】1．圧縮被覆顆粒から成る、噛むことができる医薬錠剤において、該被覆顆粒がそれぞれ：（a）酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレートならびにこれらの組み合わせ；及び（b）ヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で被覆した薬から成ることを特徴とする医薬錠剤。

【0047】2．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤をイブプロフェン、アセトアミノフェン、アスピリン、ナプロキセン、シュードエフェドリン、デキストロメトルファン、クロロフェニラミン、ロペラミン、ジフェンヒドラミン、ファモチジン、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、これらの塩、及びこれらの組み合わせから成る群より選ぶことを特徴とする錠剤。

【0048】3．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、ポリマー配合物が約3-50重量%のヒドロキシプロピルセルロースを含むことを特徴とする錠剤。

【0049】4．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、被覆顆粒が約5-20重量%の該ポリマー配合物を含むことを特徴とする錠剤。

【0050】5．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、被覆顆粒が約8-15重量%の該ポリマー配合物を含むことを特徴とする錠剤。

【0051】6．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がイブプロフェンを含むことを特徴とする錠剤。

【0052】7．第1項に記載の噛むことができる錠剤

において、薬剤がデクスイブプロフェンリシンを含むことを特徴とする錠剤。

【0053】8．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がイブプロフェンを含むことを特徴とする錠剤。

【0054】9．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がイブプロフェンとシュードエフェドリンの組み合わせを含むことを特徴とする錠剤。

【0055】10．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がロペラミンを含むことを特徴とする錠剤。

【0056】11．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がアセトアミノフェン及びジフェンヒドラミンヒドロクロリド又はクエン酸塩を含むことを特徴とする錠剤。

【0057】12．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がアセトアミノフェン、シュードエフェドリン、デキストロメトルファン、及びクロロフェニラミンの組み合わせを含むことを特徴とする錠剤。

【0058】13．第1項に記載の噛むことができる錠剤において、薬剤がイブプロフェン、アセトアミノフェン、及びアスピリンから成る群より選んだ鎮痛剤と；シュードエフェドリン；クロロフェニラミン、及びデキストロメトルファンの組み合わせであることを特徴とする錠剤。

【0059】14．噛むことができる医薬錠剤の製造法において：薬剤顆粒を、酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、又はこれらの組み合わせ、及びヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で被覆し；被覆薬剤を賦形剤の存在下で圧縮することにより噛むことのできる錠剤とする段階から成ることを特徴とする方法。

【0060】15．薬剤の味マスキングの方法において、味マスキング有効量の酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、又はそれらの組み合わせ、及びヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で薬剤配合物を被覆することから成ることを特徴とする方法。

【0061】16．第15項に記載の方法において、被覆薬剤をイブプロフェン、アスピリン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、ロペラミド、シュードエフェドリン、デキストロメトルファン、クロロフェニラミン、ジフェンヒドラミン、ファモチジン、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、これらの塩、及びこれらの組み合わせから成る群より選ぶことを特徴とする方法。

【0062】17．第15項に記載の方法において、薬剤がデクスイブプロフェンであることを特徴とする方法。

【0063】18．薬剤の持効性を与える方法において、持効性有効量の酢酸セルロース、酢酸セルロースブチレート、又はそれらの組み合わせ、及びヒドロキシプロピルセルロースのポリマー配合物で薬剤を被覆することから成ることを特徴とする方法。

【0064】19. 第18項に記載の方法において、薬剤をイブuproフェン、アスピリン、ナプロキセン、アセトアミノフェン、ロペラミド、シュードエフェドリン、デキストロメトर्फアン、クロロフェニラミン、ジフェ

ンヒドラミン、ファモチジン、シメチジン、ラニチジン、ニザチジン、これらの塩、及びこれらの組み合わせから成る群より選ぶことを特徴とする方法。